

DOCKET NO.: 208858US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: LEWIS David et al.
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HERewith
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP99/09002
INTERNATIONAL FILING DATE: November 23, 1999
FOR: PRESSURISED METERED DOSE INHALERS (MDI)

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Italy	MI98A 002559	25 November 1998
Italy	MI99A 001712	30 July 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP99/09002

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)



EP 99 / 9002

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

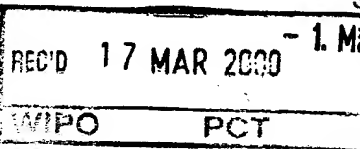


SIB PCT

EPO - Munich

32

- 1. März 2000



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per **INV. IND.**

N. MI98 A 002559

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

11 FEB. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

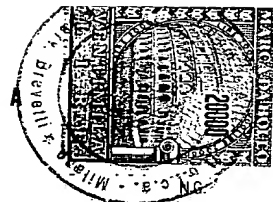
Ing. DI CARLO

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. LSP
 Residenza Parma codice 01513360345
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.
 via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) A61K gruppo/sottogruppo 31/00

"Inalatori dosati pressurizzati"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Lewis David 3) Meakin Brian
 2) Ganderton David 4) Ventura Paolo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

____/____/____/____
 ____/____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)	<u>2</u>	<u>PROV</u>	n. pag. <u>16</u>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2)	<u>0</u>	<u>PROV</u>	n. tav. _____	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)	<u>0</u>	<u>RIS</u>	_____	lettera d'incarico, procura XXXXXXXXXXXX
Doc. 4)	<u>0</u>	<u>RIS</u>	_____	designazione inventore
Doc. 5)	<u>0</u>	<u>RIS</u>	_____	documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)	<u>0</u>	<u>RIS</u>	_____	autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)	<u>0</u>	_____	_____	nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire trecentosessantacinquemila# obbligatorio

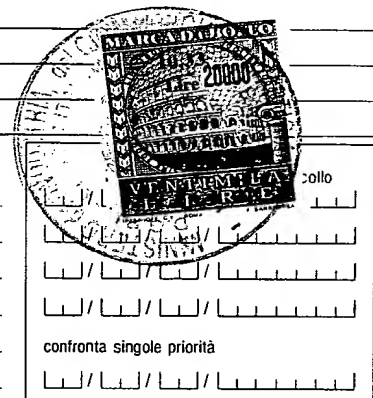
COMPILATO IL 25/11/1998

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Minoja Fabrizio

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI



UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI98A 002559

Reg. A.

L'anno millenovecento

NOVANTOTTO

, il giorno

VENTICINQUE

, del mese di

NOVEMBRE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE
Bigio Michele

timbro
 dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE
CORTONESI MAURIZIO

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

05	Brambilla Gaetano	
06	Garzia Raffaella	

F. PRIORITÀ

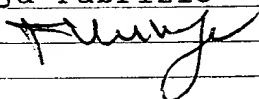
nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Minoja Fabrizio



NUMERO DOMANDA

M198A02559

REG. A

DATA DI DEPOSITO

25/11/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

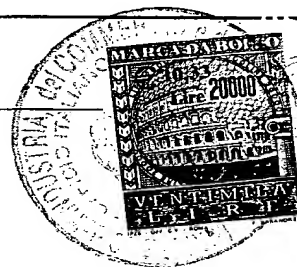
D. TITOLO

"INALATORI DOSATI PRESSURIZZATI"

L. RIASSUNTO

Si descrivono inalatori per aerosol dosati pressurizzati contenenti una soluzione di ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburo, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori consistono di acciaio inossidabile o sono rivestite internamente con un rivestimento organico inerte.

M. DISEGNO



5674 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/cv "INALATORI DOSATI PRESSURIZZATI"

a nome : CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

MI 9 8 A 0 0 2 5 5 9

con sede in: Parma

125 NOV. 1998

* * *

L'invenzione si riferisce all'uso di inalatori per aerosol dosati pressurizzati (MDI) aventi parte delle o tutte le superfici interne di acciaio inossidabile o rivestite internamente con un rivestimento organico inerte. L'invenzione si riferisce anche a composizioni da somministrarsi mediante i suddetti MDI.

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati sono dispositivi ben noti per la somministrazione di prodotti farmaceutici nel tratto respiratorio tramite inalazione.

Tra gli agenti terapeutici comunemente somministrati per via inalatoria sono compresi broncodilatatori quali i β_2 agonisti e gli anticolinergici, i corticosteroidi, gli anti-leucotrieni, gli anti-allergici e altri tipi di farmaci che possono essere efficacemente somministrati per inalazione con una riduzione degli effetti collaterali e di conseguenza un miglior indice terapeutico.

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati utilizzano un propellente per espellere goccioline contenenti il farmaco da somministrare nel tratto respiratorio in forma di aerosol.

Per molti anni i propellenti preferiti utilizzati per aerosol farmaceutici sono stati un gruppo di clorofluorocarburi che vengono comunemente denominati Freon o CFC, come ad esempio CCl_3F (Freon 11 o CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 o CFC-12), e $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (Freon 114 o CFC-114).

Recentemente i propellenti clorofluorocarburi (CFC) quali Freon 11 e Freon 12 sono stati coinvolti nella distruzione dello strato di ozono atmosferico e la loro

produzione è in fase di graduale eliminazione.

Gli idrofluoroalcani (HFA), noti anche come idrofluorocarburi (HFC), non contengono cloro, sono considerati meno distruttivi per l'ozono e vengono proposti come sostituti dei CFC.

Gli HFA e in particolare 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) e 1,1,1,2,3,3,3-eptafluoropropano (HFA 227) sono stati riconosciuti come i migliori candidati alla sostituzione dei CFC e varie formulazioni di aerosol farmaceutici che utilizzano questi propellenti sono state descritte in numerose domande di brevetto.

Molte di queste domande basate sull'impiego di HFA come propellenti propongono l'aggiunta di uno o più additivi, quali composti che agiscono da cosolvente, tensioattivi fluorurati e non-fluorurati, agenti disperdenti quali alchil-polietossilati e stabilizzanti.

Nella domanda internazionale n. PCT/EP98/03533 depositata il 10/06/98 la richiedente descriveva composizioni in soluzione per uso in un inalatore per aerosol, comprendenti un ingrediente attivo, un propellente contenente un idrofluoroalcano (HFA), un cosolvente e comprendenti inoltre un componente a bassa volatilità allo scopo di aumentare il diametro medio aerodinamico di massa (MMAD) delle particelle di aerosol prodotte dall'attivazione dell'inalatore.

Le composizioni per la somministrazione aerosol attraverso MDI possono essere soluzioni o sospensioni. Le composizioni in soluzione offrono numerosi vantaggi: sono convenienti da produrre in quanto sono completamente sciolte nel veicolo propellente e ovviano ai problemi di stabilità fisica connessi alle composizioni in sospensione.

Il largo uso di queste formulazioni è limitato dalla loro instabilità chimica, che provoca la formazione di prodotti di degradazione.

WO94/13262 propone l'uso di acidi come stabilizzanti che impediscono la degradazione chimica dell'ingrediente attivo nelle formulazioni aerosol che comprendono HFA. Tra i farmaci scelti è compreso l'ipratropio bromuro, per il quale sono forniti numerosi esempi di formulazione, in cui l'ingrediente attivo è in combinazione con un acido organico o inorganico.

WO96/32099, WO96/32150, WO96/32151 e WO96/32345 descrivono inalatori per aerosol dosati per la somministrazione di differenti ingredienti attivi in sospensione nel propellente, in cui le superfici interne dell'inalatore sono rivestite parzialmente o completamente con uno o più polimeri fluorocarburici eventualmente in combinazione con uno o più polimeri non-fluorocarburici.

Tali applicazioni tuttavia non si indirizzano al problema tecnico della stabilità chimica dell'ingrediente attivo, ma piuttosto si riferiscono a un problema differente, e cioè a quello della adesione di particelle micronizzate dell'ingrediente attivo sospeso sulle superfici interne dell'inalatore come le pareti della bomboletta, le valvole e le chiusure. E' noto anche da Eur. J. Pharm. Biopharm. 1997, 44, 195 che le sospensioni di farmaci nel propellente sono frequentemente sottoposte ad adsorbimento delle particelle di farmaco sulle valvole e sulle pareti interne dell'inalatore. In particolare, le proprietà di un rivestimento di resina epossifenolica sulle pareti dell'aerosol sono state studiate per risolvere questo problema.

WO 95/17195 descrive composizioni aerosol comprendenti flunisolide, etanolo e propellenti HFA. Nel documento si afferma che i contenitori per aerosol convenzionali possono essere utilizzati per contenere la formulazione e che certi contenitori aumentano la sua stabilità chimica e fisica. Si suggerisce che la formulazione possa essere contenuta preferibilmente in bombolette rivestite di resine, quali resine epossidiche (per esempio resine epossifenoliche e resine

eossi-urea-formaldeide).

In verità i risultati riportati nelle Tabelle 5, 6 e 8 rispettivamente alle pagine 16 e 19 della domanda di brevetto citata dimostrano che la flunisolide si decompone solo in contenitori di plastica (Tabella 8), e che il recupero di farmaco percentuale nelle formulazioni conservate in contenitori di alluminio, di vetro o rivestiti con resina eossi-fenolo-formaldeide è praticamente uguale (Tabella 8). In altre parole, non c'è differenza tra contenitori di alluminio, di vetro o rivestiti con resina eossi-fenolo-formaldeide. Non sono riportati dati per le resine eossi-fenoliche.

Si è ora trovato che i problemi di stabilità chimica degli ingredienti attivi in soluzione in propellenti HFA possono essere eliminati conservando e fornendo dette formulazioni in inalatori per aerosol dosati aventi parte delle o tutte le loro superfici metalliche interne che consistono di acciaio inossidabile o rivestite internamente con rivestimento organico inerte.

La scelta del rivestimento adatto sarà effettuata opportunamente in base alle caratteristiche dell'ingrediente attivo. Le resine eossi-fenoliche sono i materiali preferiti.

Gli inalatori secondo l'invenzione prevengono efficacemente la degradazione chimica dell'ingrediente attivo.

Riassunto dell'invenzione

Inalatori per aerosol dosati pressurizzati per la somministrazione di una soluzione di un ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburico, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori consistono di acciaio inossidabile o sono rivestite internamente con rivestimento organico inerte.



Descrizione dettagliata dell'invenzione

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati sono dispositivi noti, che abitualmente consistono di un corpo principale o bomboletta, che agisce da serbatoio per la formulazione aerosol, un tappo di chiusura del corpo principale e una valvola dosatrice situata nel tappo.

Gli MDI sono abitualmente a base di materiali convenzionali quali alluminio, lamiera, vetro, plastica e simili.

Secondo l'invenzione, parte delle o tutte le superfici interne degli inalatori consistono di acciaio inossidabile o sono rivestite internamente con un materiale organico inerte. Uno dei rivestimenti preferiti consiste di una resina epossidica-fenolica. Si può utilizzare qualsiasi tipo di acciaio inossidabile. Resine epossidiche-fenoliche adatte sono quelle commercialmente disponibili.

Ingredienti attivi utilizzabili nelle composizioni aerosol da somministrare tramite gli inalatori dell'invenzione sono tutti quegli ingredienti attivi che possono essere somministrati per inalazione e che superano i problemi di stabilità chimica in soluzione in propellenti HFA che danno origine a decomposizione quando conservati in bombolette di materiali convenzionali e in particolare in bombolette di alluminio.

Nelle composizioni da somministrarsi tramite MDI dell'invenzione il propellente idrofluorocarburico è scelto di preferenza nel gruppo di HFA 134a, HFA 227 e loro miscele.

Il cosolvente è abitualmente un alcol, di preferenza etanolo. Il componente a bassa volatilità è scelto nel gruppo di glicoli, in particolare glicole propilenico, glicole polietilenico e glicerolo, alcanoli come il decanolo (alcol decilico), alcoli zuccheri compresi sorbitolo, mannitolo, lattitolo e maltitolo, glicofurale

(tetraidrofurfurilalcol) e glicole dipropilenico, oli vegetali, acidi organici, per esempio acidi carbossilici saturi compresi acido laurico, acido miristico e acido stearico; acidi carbossilici insaturi, compresi acido sorbico, e in particolare acido oleico; saccarina, acido ascorbico, acido ciclammino, amminoacidi o aspartame, esteri, per esempio ascorbil palmitato e tocoferolo; alcani, per esempio dodecano e ottadecano; terpeni, per esempio mentolo, eucaliptolo, limonene; zuccheri, per esempio lattosio, glucosio, saccarosio; polisaccaridi, per esempio etilcellulosa, destrano; antiossidanti, per esempio idrossitoluene butilato, idrossianisolo butilato; materiali polimerici, per esempio alcol polivinilico, polivinilacetato, polivinilpirrolidone; ammine, per esempio etanolammina, dietanolammina, trietanolammina; steroidi, per esempio colesterolo, esteri di colesterolo. Il componente a bassa volatilità ha una tensione di vapore di 25°C inferiore a 0.1 kPa, di preferenza inferiore a 0.05 kPa.

Glicole propilenico, glicole polietilenico e glicerolo sono componenti a bassa volatilità particolarmente preferiti.

Le composizioni aerosol possono contenere da 0.2 a 2% in peso di detto componente a bassa volatilità.

Esempi di ingredienti attivi comprendono ipratropio bromuro, budesonide, salbutamolo, formoterolo, loro isomeri ottici e loro associazioni.

Come indicato in precedenza, WO 94/13262 insegna che i problemi di stabilità chimica dei farmaci, e in particolare dell'ipratropio bromuro in composizioni in soluzione per aerosol, possono essere risolti mediante l'aggiunta di un acido, organico o inorganico, al sistema propellente HFA/cosolvente.

Vengono forniti esempi di composizioni di ipratropio bromuro in sistemi HFA 134a/etanolo contenenti inoltre un acido inorganico quale acido cloridrico,

nitrico, fosforico o solforico o un acido organico quale acido ascorbico o acido citrico.

Abbiamo trovato che in composizioni in soluzione comprendenti ipratropio bromuro, un propellente contenente un idrofluoroalcano, un cosolvente e comprendenti inoltre un componente a bassa volatilità:

- a) acidi differenti comportano tassi di decomposizione differenti: per esempio si è trovato che l'ipratropio bromuro (20 µg/dose) in una composizione con 13% (p/p) di etanolo, 1,0% (p/p) di glicerolo, 20 µl/bomboletta di acido cloridrico 1N e HFA 134a a 12 ml/bomboletta si decompone rapidamente e, dopo conservazione per 3 mesi a 40°C, dà una media di 85% di prodotto rimanente;
- b) l'ipratropio bromuro con o senza acidi è stabile in bombolette di acciaio inossidabile o rivestite internamente con resina epossidica-fenolica;
- c) sorprendentemente altri tipi di materiali o di rivestimenti proposti nella tecnica precedente per superare il fenomeno dell'adsorbimento fisico dell'ingrediente attivo, quali perfluoroalcossialcani e resine etilene-propilene fluorurati/polietero solfone, risultavano del tutto insoddisfacenti nella prevenzione della degradazione chimica.

Un altro ingrediente attivo preferito per la preparazione di composizioni in soluzione in un sistema HFA/cosolvente da somministrarsi mediante MDI secondo la presente invenzione è il budesonide.

In precedenza sono state descritte composizioni di HFA/budesonide, in cui il budesonide è presente in sospensione nel sistema propellente e la composizione comprende ulteriormente ingredienti addizionali, come tipi particolari di tensioattivi (EP 504112, WO 93/05765, WO 93/18746, WO 94/21229).

In WO 98/13031 si riporta che formulazioni di budesonide in sospensione tendono a formare rapidamente particelle grossolane per dispersione e ridispersione, il che può influire negativamente sulla riproducibilità del dosaggio. Inoltre il budesonide tende anche a depositarsi dalla sospensione sulle pareti del contenitore.

Nella tecnica precedente, per ottenere sospensioni stabili di budesonide particellato, è stata impiegata una miscela di propellenti HFA per regolare la densità della miscela propellente così da renderla sostanzialmente uguale a quella del budesonide, fino al 3% di un adiuvante quale l'etanolo e piccole quantità di tensioattivo.

Nel documento si afferma che i livelli di adiuvanti sono bassi per evitare una significativa solubilizzazione del farmaco, che porta a problemi di degradazione chimica e di aumento della dimensione di particelle durante la conservazione.

Nelle composizioni in soluzione della presente invenzione il budesonide chimicamente e fisicamente stabile.

Le composizioni aerosol dell'invenzione, distribuite in inalatori aventi le superfici interne di acciaio inossidabile o rivestite con un materiale inerte, e di preferenza con una resina epossì-fenolica, sono stabili a lungo termine e non subiscono degradazione chimica.

Si è inoltre sorprendentemente trovato che anche il componente a bassa volatilità può agire da cosolvente, accrescendo in tal modo la solubilità del farmaco nella formulazione e aumentando la stabilità fisica e/o permettendo di diminuire la quantità di cosolvente necessario.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.



ESEMPIO 1

Una composizione contenente 4,8 mg di ipratropio bromuro 20 µg/dose), 13% (p/p) di etanolo, 1.0% (p/p) di glicerolo e HFA 134a 12 ml/bomboletta fu distribuita in bombolette di acciaio inossidabile o in bombolette aventi i rivestimenti interni riportati in Tabella 1 ed esse furono stoccate per 5 mesi a 40°C.

La percentuale di farmaco rimanente nella composizione, misurata per HPLC, mostra che le bombolette di acciaio inossidabile, come pure quelle rivestite con resine epossidiche, sono efficaci nel prevenire la degradazione chimica dell'ipratropio bromuro, al contrario degli altri rivestimenti saggiati.

ESEMPIO 2

Fu studiato l'effetto di differenti acidi sulla stabilità chimica della formulazione dell'Esempio 1.

Acidi citrico, ascorbico e cloridrico furono aggiunti alle formulazioni nelle quantità riportate nella seguente Tabella 2.

La stabilità delle formulazioni fu saggiata dopo 1, 2 e 5 mesi a 40°C in bombolette rivestite con resina epossidica.

ESEMPIO 3

Una composizione contenente 12 mg di budesonide (50 µg/dose), 13% (p/p) di etanolo, 1.3% (p/p) di glicerolo in HFA 134a fu distribuita in bombolette aventi i rivestimenti interni riportati in Tabella 3 ed esse furono stoccate per 7 mesi a 40°C.

La percentuale di farmaco rimanente nelle composizioni, misurata per HPLC, mostra l'effetto favorevole dell'acciaio inossidabile e del rivestimento inerte sulla stabilità chimica dell'ingrediente attivo rispetto all'alluminio. I migliori risultati sono stati ottenuti con acciaio inossidabile e con rivestimento di resina epossidica e perfluoroalcolici.

ESEMPIO 4

E' stata investigata la solubilità dell'ipratropio bromuro e del budesonide micronizzato in etanolo, in glicerolo e in loro miscele.

Le prove sono state realizzate a temperatura ambiente.

a) Solubilità in etanolo.

Circa 8,5 g di etanolo assoluto furono pesati in un beker. L'ingrediente attivo (ipratropio bromuro o budesonide) fu aggiunto in piccole quantità, con agitazione magnetica, finché non avveniva più dissoluzione (cioè fino a saturazione completa della soluzione). Il beker fu agitato per circa 40 minuti, e lasciato a riposo durante la notte precedente all'analisi, per lasciar equilibrare il sistema. Il beker fu mantenuto sigillato per evitare l'evaporazione. La soluzione risultante fu poi filtrata e saggiata per la quantità di ingrediente attivo, secondo la procedura analitica convenzionale.

b) Solubilità in miscele etanolo/glicerolo.

Le quantità necessarie di etanolo e di glicerolo furono pesate in un beker e miscelate con agitatore magnetico fino a ottenere una fase omogenea.

La solubilità dell'ipratropio bromuro in etanolo è 42,48 mg/g.

I dati di solubilità dell'ipratropio bromuro in miscele di etanolo/glicerolo sono elencati in Tabella 4.

La solubilità del budesonide micronizzato in etanolo è 31,756 mg/g.

I dati di solubilità del budesonide micronizzato in miscele di etanolo/glicerolo sono elencati in Tabella 4.

I dati dimostrano che entrambi gli ingredienti attivi saggiati sono piuttosto solubili in etanolo, e che la loro solubilità aumenta anche quando vengono aggiunte piccole percentuali di glicerolo. L'aumento di solubilità viene mantenuto anche in

presenza di propellenti H.A.

TABELLA 1: Percentuale di ipratropio bromuro rimanente dopo conservazione per 5 mesi a 40°C della composizione dell'esempio 1 in differenti bombolette.

RIVESTIMENTO	% DI RECUPERO
Resina epossì-fenolica	96
Perfluoroalcossialcano	57
Etilene-propilene fluorurati/polietere solfone (Xylan 8840 ®)	78
Acciaio inossidabile	96
Alluminio	46

TABELLA 2: Percentuale di ipratropio bromuro rimanente nelle composizioni contenenti differenti acidi conservate in bombolette rivestite con epossì-fenolo come descritto in esempio 2.

ACIDO		% IPBr RESIDUO			
		t=0	t=1 mese	t=2 mesi	t=5
			a 40°C	a 40°C	a 40°C
Citrico					
(0.6% p/p)	98	98	99,99	95,92	
(0.3% p/p)	99	99	101,100	96,97	
(0.07% p/p)	99	98	100,99	96,96	
Ascorbico	119	113	114,110	110,110	
HCl					
(4µl-IN)	101	100	99,110	97,95	
(4µl-IN)	101	98	100,97	97,96	
(4µl-IN)	100	95	100,97	96,97	
nessuno	97	97	98,98	94,95	

TABELLA 3: Percentuale di budesonide rimanente dopo conservazione per 7 mesi
a 40° della composizione dell'esempio 3 in bombolette differenti

RIVESTIMENTO	% DI RECUPERO
Resina epossì-fenolica	100
Etilene-propilene fluorurati/polietere solfone (Xylan 8840 ®)	93,5
Acciaio inossidabile	97
Alluminio	68
Perfluoroalcossialcano	100

TABELLA 4: Solubilità dell'ipratropio bromuro in miscele etanolo glicerolo.

(%) ETANOLO	(%) GLICEROLO	(mq/g) SOLUBILITÀ IPRATROPIO BROMURO
100	0	42,8
96,6	7,4	74,0
91,9	8,1	74,7
91,3	8,7	90,5
88,4	11,6	98,0
82,6	17,4	115,6
71,4	29,6	196,7
60	40	271,6
40	60	307,2
21,1	78,9	265,7
0	100	73,4



TABELLA 5: Solubilità budesonide micronizzata in miscele
etanolo/glicerolo.

(%) ETANOLO	(%) GLICEROLO	(mg/g) SOLUBILITA' BUDESONIDE
100	0	31,756
92,5	7,5	36,264
91,9	8,1	36,277
91,3	8,7	37,328
87,7	12,3	38,364
83,3	16,7	37,209
71,4	28,6	35,768
60	40	28,962
39,9	60,1	17,840
21,1	78,9	3,990
	100	0,214

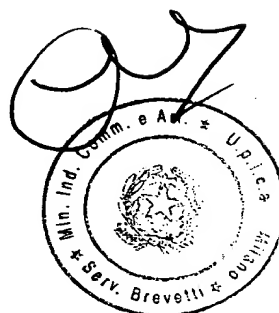
RIVENDICAZIONI

1. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati contenenti una soluzione di ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburo, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori consistono di acciaio inossidabile o sono rivestite internamente con un rivestimento organico inerte.
2. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo la rivendicazione 1, in cui gli ingredienti attivi sono scelti tra β_2 agonisti, steroidi o agenti anti-colinergici e loro associazioni.
3. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo la rivendicazione 2, in cui l'ingrediente attivo è ipratropio bromuro o budesonide.
4. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, contenenti glicerolo come componente a bassa volatilità.
5. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il cosolvente è l'etanolo.
6. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui il propellente è scelto tra HFA 227, HFA 134a e loro miscele.
7. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il rivestimento organico inerte è perfluoroalcolossialcano, resina epossidica o etilene-propilene fluorurati/polieterosolfone.
8. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui parte delle o tutte le superfici interne sono rivestite con una resina epossidica.

9. Inhalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo le rivendicazioni da 1 a 8, contenenti inoltre come stabilizzante un acido scelto tra acido ascorbico o acido citrico o acido cloridrico.

Milano, 25 novembre 1998

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti-Bracco-Minoja S.r.l.



This page blank (uspto)